



TITLE:

第12回近畿脳腫瘍研究会

AUTHOR(S):

CITATION:

第12回近畿脳腫瘍研究会. 日本外科宝函 1981, 50(2): 383-395

ISSUE DATE:

1981-03-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208514>

RIGHT:

第12回 近畿脳腫瘍研究会

昭和55年9月27日(土) 午後1時~5時30分

会 場 島津製作所 大阪支店ホール

世話人代表 奈良県立医科大学脳神経外科 内海庄三郎

1) 乳児巨大奇形腫の1全別症例

兵庫県立こども病院 脳神経外科

児島 範明, 坂本 敬三

神戸大学 耳鼻咽喉科 法貴 昭

1才未満の乳児脳腫瘍は小児脳腫瘍の1~5.8%を占める稀な疾患で、特に新生児脳腫瘍の50%以上を占める奇形腫は発生部位も頭蓋正中深部、特に第3脳室、松果体部に好発しその巨大さと相俟って外科的治療の困難性が指摘されている。しかし、その成功例は極めて稀である。私共は最近、第3脳室から両側脳室を占める巨大な奇形腫の全摘手術を行ない、術後4ヶ月を経た現在CT上再発をみない1例を経験したので報告する。

症例は38日目の女児で生下時体重2820g、頭囲32cmであったが、生後7日目より落腸現象が、3週目より頭囲拡大が認められた。CTにて第3脳室から両側脳室を占める巨大な腫瘍と両側脳室の拡大がみられた。生後41日目にV-Pシャント後、放射線治療を施行した。生後93日目に右前頭開頭にて右前頭葉に約4cmの皮質切開を行うと両側脳室に一部囊腫性、大部分が実質性の弾性硬の巨大な腫瘍があり、囊腫液を穿刺後炭酸ガスレーザーメスにより腫瘍をvaporizeさせ、腫瘍の基底と思われる第3脳室底に接した部分はbipolar coagulatorで剝離し、肉眼的に腫瘍の全摘出を行った。組織学的検査で脳組織、横紋筋、軟骨、骨、消化管、気管等を証明し一部悪性変化が認められる3胚葉性の奇形腫であった。術後一過性の尿崩症と硬膜下水腫の出現をみたが、それぞれ内科的治療、S-Pシャントを行い術後4ヶ月を経た現在CT上再発を認めていない。

新生児期から乳児早期にかけての頭蓋内奇形腫の外科的治療例の報告は少なく、Ingrahamが生後8日目の新生児の囊腫性奇形腫に対し囊腫内容の吸引と壁の切除により術後18ヶ月間生存せしめたのが最初の成功例で我々の調べた13例の治療例中術後1年以上生存可能であったのは4例で、第3脳室より発生し、術後

1ヶ月以上生存しえたのは高久の例に続き2例目であり、ここに報告した次第である。

2) 腫瘍内出血を来した発症した原発性悪性黒色腫の一症例

大阪医科大学 脳神経外科

大村 武久, 苧坂 邦彦

太田 富雄

中枢神経系の悪性黒色腫は欧米に比べ本邦では稀である。我々は突然の右片麻痺により発症した悪性黒色腫の一症例を経験した。

〈症例〉 32才男。本年6月5日に突然頭痛が出現し、翌日右片麻痺が出現し数回の嘔吐があった。6月7日朝右片マヒが悪化しCT scanで左前頭葉のhigh density areaを指摘され、本院へ入院となった。入院時神経学的所見は意識レベルがI-1で、計算力低下、左右失認、手指失認、右片麻痺が見られた。眼底は左側でchoked discのearly stageであった。CT scanではplainで辺縁明瞭な円形のhigh density areaが左前頭葉に見られ、CEでその中にenhanceされる円形の部分が見られた。左CAGでは前大脳動脈の変位、sylvian triangleの後下方への圧迫などの所見のみで腫瘍陰影は見られなかった。手術所見は脳表に黒色の腫瘍が見られ、その周囲に斑点状の黒色の多数のseedingが見られた。又、corticotomyを行なうと黒色のfluid状の血腫が排出し、そのcavity内に黒緑色の腫瘍が見られた。術後5日目には症状は全く改善した。術後76日目のCT scanではenhanced lesionは全く見られなかった。histologicalには腫瘍細胞の間に出血が見られ、血管腔周囲に多量のmelaninを有する異型性の強い腫瘍細胞が見られた。電顕写真では核は比較的形状が整っており、細胞質は広く種々のstageのmelanosomeが見られた。この症例では他にprimary focusと思われるものは見られず、現在のところ脳原発の悪性黒色腫と考えている。

〈考察〉 血管写上では文献上は腫瘍陰影のないものの方が多いとされ、特徴的な所見はない。Robert A, Zimmermann によるとこの症例のように血腫に囲まれた腫瘍所見は黒色腫の腫瘍出血に多く、特徴的であるとしている。又症状の急速な出現にも注意したい。Rubinstein によると予後は長いもので数年とされており、この症例でも CT scan により経過観察していく予定である

3) 大脳基底核に原発した悪性リンパ腫の1手術例

神戸大学 脳神経外科

峠本 勝司, 増村 道雄

野垣 秀和, 玉木 紀彦

松本 悟

長尾病院 脳神経外科 長尾 朋典

リンパ細胞組織の原発性悪性腫瘍である悪性リンパ腫は、近年の免疫学の進歩により、その概念や病型分類が従来とは大きく変わってきているが、中枢神経系における原発性悪性リンパ腫は比較的稀な疾患といわれている。我々が最近経験した症例は53才女性で、主訴は頭痛、右半身運動麻痺及び精神症状であった。1980年6月初めに全身けんたい感で発症し、1ヶ月間に急速な神経症状を来したもので、入院は意識傾眠、著明な脳圧亢進症状、右半身運動麻痺、言語障害、精神症状等が認められたが学理的には明らかな異常所見を認めなかった。検査所見では末梢血液に著変は認められなかったが、リンパ球は T-cell 67%と低下し、B-cell は40%と比率の異常を認めた。血清蛋白分画ではアルブミンの減少と α_1 , α_2 グロブリンの増加があり、免疫グロブリン検査では IgM の増加が認められた。神経放射線学的検査では、enhancement CT で左尾状核頭部から内包前脚を中心に周囲に広範な low density

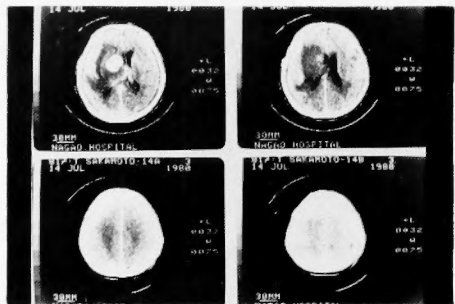


Fig. 1.

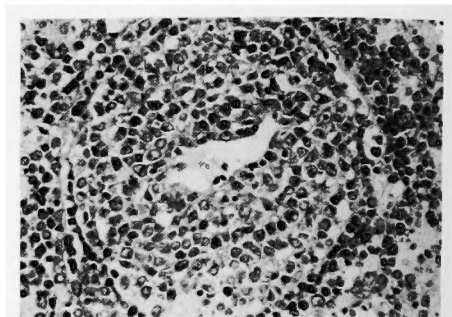


Fig. 2.

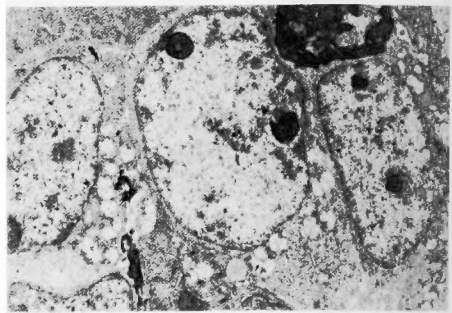


Fig. 3.

area をもつ均等な high density mass が認められた (Fig. 1). 左前頭側頭開頭術にて左大脳基底核部に存在したやゝ軟かい黄白色実質性腫瘍を亜全摘したが、組織学的には中～大型の lymphoma cell が血管周囲性にびまん性に増殖しており、著明な核小体をもち、細胞質は中等度 basophilic で、核分裂像、単細胞壊死が多く認められた (Fig. 2). 鍍銀染色では血管周囲に強い細網線維の増加が認められ、一部腫瘍細胞間にも同様な所見があり、電顕では卵円形ないし不正円形の核をもち、著明な核小体が特徴的で、細胞質は比較的狭く、小器官も乏しい傾向を認めたが、free ribosome は豊富であった (Fig. 3). これらの病理所見から新しい LSG 分類に従えば、diffuse lymphoma の中の large cell type に入るものと考えられる。術後のリンパ造影でも、理学所見からも他の臓器に悪性リンパ腫を示唆する所見なく、頭蓋内原発の悪性リンパ腫と考えられる。術後、MOPP 療法にて2ヶ月後経過良好であり、多剤併用化学療法が現時点では有効である。

4) 小脳の multiple gliomas の1例

大阪府立成人病センター 脳神経外科

中田 博幸, 佐藤 雅春

新垣 安男, 神川喜代男

Glioma が脳内の異なる部位に多発する場合がある。Multiple gliomas と呼ばれ、glioma の0.5~10%を占める。演者らは小脳の左右の半球に存在した glioblastoma の症例を経験したので、ここに報告する。

症例は55才の男性で、頭痛と歩行障害を主訴として入院した。CTでは脳室の拡大と、右小脳半球に造影剤にて増強される円形の high density area を認めた。また左小脳半球にも ring enhancement を伴う円形の low density area を疑わせる所見があったが(図1)、血管写では左小脳半球には異常を認めなかった。そのため右後頭下開頭にて、右小脳半球腫瘍のみを切除した。しかし術翌日のCTでは左小脳半球の病変が明瞭となり(図2)、また2週間後のCTにてその大きさを増したため、腫瘍と診断し切除した。組織所見では、核濃染する多形性細胞と多核巨細胞を認め、一部には endothelial proliferation や micronecrosis が存在し、glioblastoma と診断した(図3)。

Batzdorf らは、肉眼的および組織学的に連続性がなく、CSF などによる転移でないものを、multicentric gliomas と呼び、その他を multiple gliomas としている。自験例は組織学的な連続性が不明であるために multicentric gliomas とはいえないが、診断および治



Fig. 1. preoperative CT



Fig. 2. postoperative CT

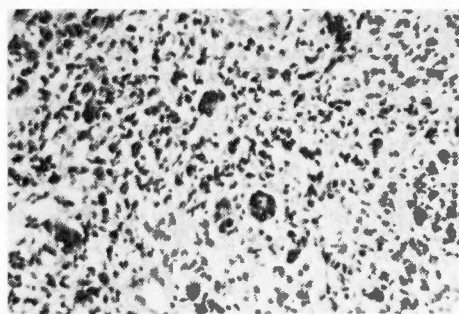


Fig. 3. photomicrograph

療においては同様にあつかつともよいと思われる。

multiple gliomas の診断は、脳血管写では困難である例が多く、CTにてかなり容易になったとはいえ、自験例はCTにて診断困難な例があることを示している。また multiple gliomas の予後はきわめて不良であるとされているが、最近一期的手術により多発性病巣部の切除が可能ならば、かなりの延命効果があるという報告があり、演者らもこれに賛成である。自験例では、3週間の間隔をもった2回の手術で広汎性に切除したが、術後3ヶ月を経過した現在、歩行障害もなく社会復帰している。

5) 頭蓋内硬膜外 hemangiopericytoma
—7 歳男児の1例—

滋賀医科大学 脳神経外科

上條 純成, 中洲 庸子

松田 功

京都大学 脳神経外科 花北 順哉

Cushing & Eisenhardt の angioblastic meningioma var. 1 軟部組織に発生する hemangiopericytoma と同一であることが指摘され、その臨床像も arachnoid cap cell 起原の髄膜腫とは異なることが知られている。あらゆる年齢層に発生するが、頭蓋内では、生後3日目に剖検例を除いて、10歳以下の症例は1例にすぎない。小児例を報告し、臨床病理面につき成人例と比較検討した。

〈症例〉 7 歳男児。顔面打撲後、右眼球突出と視力低下を訴え、視束骨折の疑いで視束管開放術を受けた。6ヶ月後視力障害の悪化と頭痛、嘔吐を伴い当科を訪れた。右眼球突出、右眼光覚、左眼眼前指数弁、両側視神経萎縮および両側嗅覚消失が認められた。頭蓋単純撮影では右蝶形骨稜内側、蝶形骨平面、前床突起およびトルコ鞍前半部の osteolytic な骨破壊が認められた。CT では右蝶形骨稜内側 2/3 を中心に蝶形骨平面、傍鞍部および眼窩内へ伸展した均一性高吸収野が認められ、著明に enhance された。脳血管撮影では meningo-hypophyseal trunk および後篩骨動脈が主たる栄養血管で、腫瘍陰影は動脈相早期から静脈相にかけて認められ、無数の細血管の集合から成り、均一陰影あるいは sun burst 像を示さなかった。脳実質血管からの栄養は受けていなかった。open biopsy の結果、出血し易い硬膜の腫瘍で、格子線維陽性、mitosis の散見される hemangiopericytoma であった。放射線照射は著効を示し、1,100 rads で容積の縮小と血管の減少が著しく、全量 5,350 rads を照射した。

成人例の特徴は、① osleolytic な骨破壊、② 栄養血管は主として脳実質動脈で、腫瘍陰影は細血管の集合から成る。③放射線感受性を示す例がある等である。本例は本質的には成人同様の特徴を示したが、栄養血管に脳実質動脈が関与していない点が異った。これは腫瘍が硬膜外に位置する為と考えられる。本腫瘍の治療にあたり照射療法的重要性を述べた。

6) α -フェトプロテイン (AFP) 高値を示した松果体部腫瘍に対する cis-Diamine - dichloro - platinum (C-DDP) の使用経験

天理よろづ相談所病院 脳神経外科

板垣 徹也, 樺 篤

鄭 台項, 元持 雅男

鍋島 祥男, 牧田 泰正

24才男子。1979年8月複視、続いて頭痛が出現し10月某脳外科へ入院、松果体部腫瘍の診断を受け、10月末より意識障害が進行した為11月当科へ転院した。入院時傾眠、発語なく、上位障害、発汗過多、右不全麻痺等があり AFP が 161.5ng/ml と高値を示した。V-P シャント後 150R・15回を局所に、同量・同回数をも全脳に Linac 照射したが、2700R 時の CT で腫瘍の縮小・造影効果の減弱・周囲の浮腫の消滅を認め、4500R 照射後には腫瘍の大部分が認められなくなった。3月軽度右不全片麻痺を残して退院したが、6月見当識記憶の障害、複視を来し CT にて再発を認め再入院した(図1)。5月の AFP は 139.3ng/ml、再入

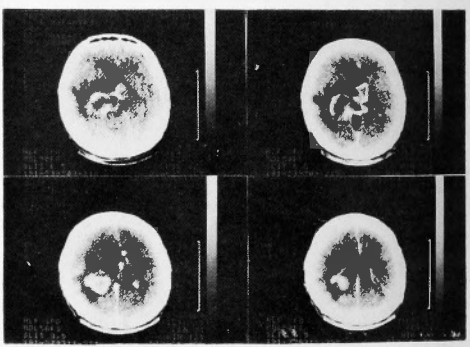
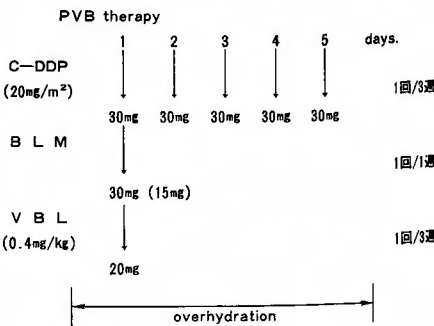


図 1

表 1



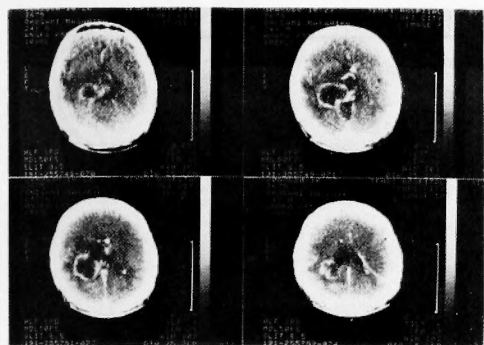


図 2

院時は 338 ng/ml と高値を示したが、HCG β サブユニットは 5.2 IU/l と低値であった。左 V-P シャント後、Yolk sac tumor, Endodermal sinus tumor を考え、L. Einhorn 等に準じ、C-DDP・Bleomycin・Vinblastine の併用療法を開始した。3 週毎に C-DDP 20 ng/m² を 5 日間連続投与し、各初日に Bleomycin, Vinblastine を 15 ng, 0.4 mg/kg 投与した。Bleomycin は毎週投与を行った(表 1)。4 クール施行後までに、臨床症状の若干の改善・CT 造影効果の減弱・腫瘍増大の停止(図 2)・AFP 値の低下 (123.6 ng/ml: 8 月) 等を認めたが、5 クール施行後には新たな改善を認めなかった為に 5 クールで終了した。C-DDP 投与中は 6000 ml の大量輸液とモニターにより腎毒性の軽減に努めた。副作用として発疹・脱毛・食思不振・血小板白血球減少を認めたが、腎機能 (BUN・クレアチニン) の悪化や聴力障害は認めなかった。

松果体部腫瘍に坂田等は Bleomycin, Tribolet 等は Daunorubicin, Vincristine, Bleomycin による化学療法を報告しているが、C-DDP の投与は、testicular carcinoma の metastases に見られたが、primary の tumor へは初の試みと思われ、報告した。

7) 悪性変化を来し、頭蓋内播種を伴ったと思われる頭蓋咽頭腫の一例

神戸市立中央市民病院 脳神経外科

伴 貞彦, 佐藤 慎一
中尾 哲, 難波 晃
福 光太郎, 山本 豊城
尾形 誠宏

頭蓋咽頭腫は、良性腫瘍と言われているが、今回約 9 年の経過中に、悪性変化を来し、急性増悪をすると

共に、手術操作により左後側頭部に頭蓋内播種をおこしたと思われる症例を経験した。症例は昭和 36 年 11 月生れの男、昭和 47 年 (11 才) 視力、視野障害で初発、昭和 48 年 7 月、トルコ鞍上部嚢腫開放、昭和 51 年 11 月再発、同 Ommaya reservoir を設置した。この時の組織は、典型的な頭蓋咽頭腫で、悪性像はみられなかった。その後 3 回計 40 mci の ¹⁹⁸Au による嚢腫内照射を行った。その後有意な高校生活を送っていたが、昭和 54 年 11 月右視力の急速な低下を来しかつ、Ommaya's reservoir からの排液も停止し、左前側頭開頭にて、トルコ鞍上部の充実性腫瘍の部分摘出を行った。この時の組織は、典型的な頭蓋咽頭腫の像を示す部と、扁平上皮癌様の組織像とが、混在しており、明確に悪性化を来していた。よって ⁶⁰Co 5600 rad を局所照射し、右視力も軽快し、高校生活に復帰した。

昭和 55 年 4 月頭痛、運動性失語症、更に半昏睡、右片麻痺となり、左後側頭部髄膜に附着を有する腫瘍及び脳内血腫を除去した。この組織は、扁平上皮癌様であり、前回 54 年 11 月手術時の悪性部位との類似性が認められた。

全身腫瘍シンチ、骨シンチ等にて、他身体部に原発巣を思わせる所見はみつかっていない。Rubinstein は、頭蓋咽頭腫の true carcinomatous change は今まだ報告はないとしているが、所の「Brain tumor」によると悪性頭蓋咽頭腫は数例報告があるとされている。又この例では ¹⁹⁸Au の腫瘍内照射が、悪性化を来した一因となった可能性も否定できない。左後側頭部腫瘍の発生機転として、昭和 54 年 11 月の手術時(左側頭開頭で行った。)腫瘍の一部を播種したものと推測した。以上、頭蓋咽頭腫の悪性化及びその頭蓋内播種が疑われた極めて稀な症例を呈示した。

なおこの症例について御教示いただいた、名大景山直樹教授に感謝致します。

8) 頭蓋咽頭腫シスト液中の CEA

京都大学 脳神経外科

青木 道夫, 武内 重二
宗光 博文, 半田 肇

5 例の頭蓋咽頭腫のシスト液中 CEA (carcinoembryonic antigen) 濃度を測定し、その診断学的意義について検討した。

手術的に頭蓋咽頭腫のシスト液を採取し、Cis 社 CEA 測定 kit にて測定した。control として、脳腫瘍

CEA in cystic fluid of brain tumors

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	CEA in serum	CEA in cystic fluid
1	12 y	M	Yolk sac tumor	<5 ng/ml	<5 ng/ml
2	28 y	F	Astrocytoma	<5	<5
3	37 y	F	Astrocytoma	8.4	<5
4	72 y	M	Cavernoma	<5	<5
5	45 y	F	Glioblastoma	<5	<5
6	15 y	F	Ependymoma	<5	<5

CEA in cystic fluid of craniopharyngiomas

Case No.	Age	Sex	CEA in serum	CEA in cystic fluid
1	37 y	F	<5 ng/ml	47 ng/ml
2	68 y	F	12	136
3	36 y	F	<5	20
4	40 y	F	<5	23.3
5	38 y	F	<5	62

CEA in malignancy

Disease	CEA 陽性率 (>20ng/ml)
結腸癌	17.1% (7/41)
胃癌	11.1% (5/45)
膀胱癌	25 % (2/ 8)
食道癌	3.7% (1/27)
肺癌	27.3% (3/11)
甲状腺癌	100 % (2/ 2)
肝癌	0 % (0/10)
乳癌	0 % (0/11)
肝硬変	8.3% (1/12)
膀胱炎	50 % (2/ 4)
肝炎	0 % (0/ 4)
大腸炎	30 % (3/10)

の血中 CEA 陽性率を検討してみたが転移性脳腫瘍以外は negative であった。

頭蓋咽頭腫 5 例のシスト液濃度は 20ng/ml, 23.3ng/ml, 47 ng/ml, 62 ng/ml, 136 ng/ml で高値を示し、血中 CEA 値は 5 例中 4 例で正常域であった。3 例の頭蓋咽頭腫で組織中の CEA を Immuno-peroxidase 法で検索したが細胞質が薄く染色する程度であった。

頭蓋咽頭腫は低濃度ながら有意に CEA を産出していると考えられる。

9) Flow cytometry による転移性脳腫瘍の動態解析

関西医科大学 脳神経外科

岡 信行, 河本 圭司
西山 直志, 中島 孝之
河村 悌夫, 松村 浩

神戸大学 脳神経外科

玉木 紀彦, 松本 悟

我々は、Flow cytometry を用いて脳腫瘍の DNA 量分布を測定することにより、腫瘍細胞の悪性度が簡単にかつ迅速に判明することを指摘して来た。今回は、転移性脳腫瘍について DNA 量分布を測定し、histogram のパターン及び、その動態解析を行った。

症例：組織学的に、転移性脳腫瘍と診断された12例で原発巣は、乳癌 2 例、黒色腫 2 例、肺癌 2 例、前立腺癌 1 例、原発巣は不明であるが腺癌 2 例、その他不明 3 例であった。また、原発性乳癌・肺癌各 6 例についても同様に検索を行った。

〈結果〉 転移性脳腫瘍の histogram のパターンは、3 つの型に分類できた。type I は 2C に peak を有する型で 6 例、type II は 3C 付近に最も高い peak を示し 2C にも peak を有する型で 4 例、type III は 4C-5C 付近に peak を有する型で 2 例に見られた (Fig. 1)。原発性乳癌や肺癌では、2C に高い peak を有する型と、

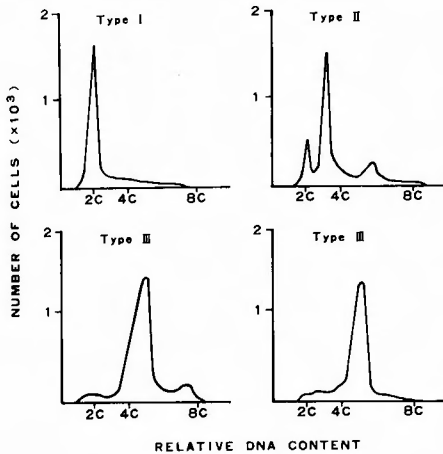


Fig. 1.

3Cに最も大きな peak を有する型の2つの型が見られた。

〈考察〉 type II の histogram を分析してみると、2C に peak を有する細胞群と、3C に peak を有し 6C へと連続する細胞群の2種類の細胞群が混合したものと考えられる (Fig. 2, Table 1). 3C・6C の細胞群は、転移性脳腫瘍を構成する大部分の腫瘍細胞であり、2C・4C の細胞群は、転移性脳腫瘍の一部ないし、正常の脳組織、食食細胞、白血球等が標本に混入したものと考えられる。一方、原発性乳癌及び肺癌にも type II の 3C・6C の細胞群と一致するパターンが見られ、他の原発性乳癌の報告例も同様であった。type III においても、2種類の細胞群が混合したものと考えられた。この様

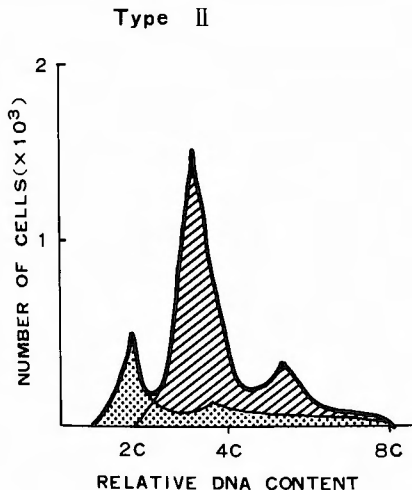


Fig. 2.

Table 1. Cell Kinetics of Metastatic Tumors

Primary origin	ploidy distribution (%)			
	2C	3C	4C	>4C
adeno CA	26	57	2	
breast CA	15	62	4	9
melanoma	14	81	3	3
unknown	21	64	10	5
Average	19	66	5	6

に、転移性脳腫瘍は原発性脳腫瘍とは異なったパターンをとることがあり、この様な場合には診断的価値があると考えられた。

References

1. G. U. Aier. et al: Europ J. Cancer. 16: 273-278, 1980.
2. N. Suzuki, et al: Nature 269, 6: 531-532, 1977.

10) 転移性脳腫瘍に対する化学療法の phase III study

大阪大学脳神経外科¹, 大阪府立成人病センター², 国立大阪病院³, 関西労災病院⁴, 大阪厚生年金病院⁵, 大阪労災病院⁶, 豊中市市民病院⁷, 神戸救済会病院⁸

生塩 之敬¹, 早川 徹¹
最上平太郎¹, 神川喜代男²
赤木 功人³, 奥 謙⁴
長谷川 洋⁵, 尾藤 昭二⁵
山田 和雄⁶, 狩野 光将⁶
中川 秀光⁷, 金井 信博⁷
池田 宏也⁸

〈目的〉 転移性脳腫瘍に対する Methyl-CCNU (Me-CCNU) と FT-207 の併用化学療法の効果を検討した。
〈方法〉 肺癌の脳実質内転移性腫瘍患者を術後または診断確定後に2週間以内に無作為的に3群に分割し、A群は放射線単独、B群は放射線治療と同時に Me-CCNU 150mg/M² 6週毎、C群は放射線、Me-CCNU 150mg/M² 6週毎と FT-207 400mg 連日の併用により治療した。

治療効果は放射線治療終了後約1ヶ月のCTスキャンの所見により評価した。すなわち腫瘍が完全に消失

表 1 手術の有無および手術方法別に見た治療効果

手 術	CT scan				Karnofsky scale 改善率 (%)
	CR	PR	ST	PG	
Total removal	3	1	1		+30
Partial removal	2	3	1		+30
Biopsy	1		1		+10
—	3	4		1	+17

表 2 原発癌の組織型別に見た治療効果

組 織 型	CT scan				Karnofsky scale 改善率 (%)
	CR	PR	ST	PG	
Anaplastic	3	2		1	+20
Oat cell	2				+20
Adeno	4	4	2		+22
Squamous		1			+20

したものを complete remission (CR), 50%以上縮小したものを partial remission (PR), 20%以上増大したものを progress (PG), PR と PG 間のものを station-ary (ST) とした。CR と PR を奏効例とした。

<結果>21例の評価可能症例が得られた。手術の有無および手術方法の違いによる効果の差は見られなかった。Parformance state の改善幅は手術例がより大であった(表 I)。原発癌の組織型による治療効果の差は

表 3 化学療法の有無および方法別に見た治療効果

化 学 療 法	CT scan				Karnofsky scale 改善率 (%)
	CR	PR	ST	PG	
—	1			1	+ 5
Me-CCNU	2	1	2		+26
Me-CCNU + FT-207	3	5	1		+20

見られなかった(表 2)。全摘出症例を除いた16例を基に化学療法の効果を判定すると、放射線単独および放射線+Me-CCNU による奏効率は50%および60%に対し、放射線+Me-CCNU+FT-207 による奏効率は89%であった(表 3)。化学療法の副作用により抗癌剤の減量または休薬を必要とする症例は見られなかった。
<結論> 肺癌の脳実質内転移に対し Me-CCNU と FT-207 の併用が有効であることが示唆された。

11) ヒト悪性 glioma に於ける dexamethasone の fibronectin 再生効果

兵庫医科大学 脳神経外科
幸地 延夫, 谷 栄一

Glucocorticosteroid Hormone (GCS) は、言うまでもなく脳腫瘍を初めとする脳外科的疾患の脳浮腫の治療に日常的に使われている。またリンパ系の悪性腫瘍に対する oncolytic effect も衆知の事実であると同様、

Results of Fibronectin Reversal on Confluent GB Cells by Steroid Hormones

Control		—	
Dexamethasone	10 ⁻⁴	++	++ diffuse reversal + partial reversal — negative * completely negative
	10 ⁻⁵	+	
	10 ⁻⁶ —10 ⁻⁹	—	
Hydrocortisone	10 ⁻⁴	+	
	10 ⁻⁵	—	
Predonisolone	10 ⁻⁴	+	
	10 ⁻⁵	—	
Testosterone	10 ⁻⁴	—	
	10 ⁻⁵	—	
Decadron	7×10 ⁻⁵	++	Sparse culture (—)*
Rinderon	7×10 ⁻⁵	+	

oncolysis を期待した脳腫瘍の治療にも実験的に使われており、大量投与の効果も報告されている。In vitro に於ても、glioma culture に対して、GCS を 10^{-6} ~ 10^{-4} M 濃度で24時間作用させると、DNA 合成が低下し、generation time が延長して増殖抑制が起ると報告されている。

一方、癌化との密接な関係を持つ細胞表面糖タンパク Fibronectin (FN) であるが、最近ウイルスにより悪性転化した線維芽細胞に GCS を投与すると、失われた FN の部分的再生が見られた事が報告された。私達は殆んど FN を失ったヒト悪性 glioma 培養細胞 (GB) を使って同様の実験を行行った。

Dexamethasone, Predonisolone, Hydrocortisone, 及び Testosterone を Ethanol に溶解し、また水溶性 Decadron と Rinderon は直接 GB 培養液 MEM で希釈したあと、継代3日目殆んど confluent となった GB 細胞に24時間作用させ、抗 FN 血清を用いた間接蛍光抗体 で FN 再生の観察を行った。Control は最大 Ethanol 濃度0.35%作用群を用いた。結果は別表の通りである。

<結論> Dexamethasone 及び Decadron を 10^{-4} M 作用群では、diffuse な細胞間 FN の再生を認め、他の GCS 10^{-4} M 作用群でも部分的な FN 再生を認めた。低濃度作用群や Testosterone 作用群、また高濃度でも sparse culture に作用させた群では、Control との差がなく無効であった。以上より FN 再生に必要な GCS の濃度は、文献による glioma culture に対する増殖抑制効果をもたらす GCS 濃度と一致している。高濃度 GCS 投与により FN 再生が glioma culture (GB) で見られたことは、in vivo に於ける脳腫瘍に対する GCS 大量投与の治療機序 (増殖抑制並びに浸潤抑制) の解明に寄与するものと考ええる。

12) 培養グリオーマに対するレチノイド (ビタミン A) の増殖抑制効果

兵庫医大 脳神経外科

蒲 恵蔵, 森村 達夫
谷 栄一

<目的>レチノイド (ビタミン A) の抗腫瘍作用の in vitro study として培養グリオーマ 4 系列を用い、2 種の合成レチノイド、4 種の天然レチノイドで増殖抑制効果を検討した。

<材料及び方法>レチノイドは、合成レチノイドとしてロシェより提供された Vit. A 酸の異方体である 13-CisRA. Vit. A 酸の TMMP アナログである Ro10-1670, 天然レチノイドとして Vit. A 酸, Vit. A アルコール, Vit. A アセテート, Vit. A パルミテートを使用した。これらはすべて遮光下エタノールにとかし、 10^{-5} M, 10^{-6} M レチノイド・0.01% (V/V) エタノールを含む培養液を作成した。培養細胞として ENU 誘発ラットグリオーマ (AC), MC 誘発マウスグリオーマ (MG) と、人グリオーマ 2 系列 (GB-I, GB-II) を用い、各細胞を Day 0 に 1, 2 又は 5×10^4 個を 35 mm plastic dish に通常の培養液で培養、day 3 にレチノイドを含む培養液と交換、アルミホイルで dish をおおい培養を続けた。コントロール dish が confluent になる時期に細胞をはがし viable cell count を行なった。

<結果>増殖抑制効果を表に示した。AC, MG では、Vit. A 酸、およびその合成アナログである 13-CisRA, Ro10-1670 で特に著明な効果が認められた。GB-I では各種レチノイドで同程度の効果が認められたが、GB-II では Vit. A パルミテートを除きその効果は明らかではなかった。

<考察>レチノイドの種類により差はあるものの、培養グリオーマ 4 系列中 3 系列で有意な増殖抑制効果が

% Growth Inhibition

R. C.	13-cisRA		Ro10-1670		R.A.		Retinol		R.Acet.		R.Palm.	
	10^{-6} M	10^{-5} M	10^{-6} M	10^{-5} M	10^{-6} M	10^{-5} M	10^{-6} M	10^{-5} M	10^{-6} M	10^{-5} M	10^{-6} M	10^{-5} M
AC	37.0	62.4*	21.5*	38.8*	22.2	60.2*	(-)	69.7*	35.8*	27.0	40.6*	
MG	25.1	76.1*	34.5	45.2*	46.7*	65.0*	(-)	25.6*	(-)	(-)	(-)	17.5
GB-I	43.6	58.0	41.2	54.2	50.3	65.5*	50.8*	55.3*	61.4	60.1*	73.9*	58.4
GB-II		(-)	(-)	(-)	11.3*	(-)	7.3	11.2	13.9*	4.5	37.8*	29.5*

* p < 0.005

認められた。10⁻⁶M は臨床に十分に到達しうる濃度であり今回の実験からレチノイドのグリオーマに対する化学療法剤としての可能性が示唆された。合成レチノイドと天然レチノイドでは増殖抑制効果に差はなく、副作用につき合成レチノイドが比較上軽微であるとの報告があり、臨床への応用に際しては合成レチノイドが優れていると考えられた。

13) マウス頭蓋内 203 glioma の放射線治療における misonidazole の併用効果について

京都大学 脳神経外科

大塚 信一, 須田 金弥
弓取 克弘, 山下 純宏
織田 祥史, 武内 重二
半田 肇

腫瘍内に放射線抵抗性を示す hypoxic cell が存在することが、腫瘍再発の原因となっている可能性があり、悪性脳腫瘍の放射線治療を行なう上で問題となっている。今までに、BUdR, 高圧酸素療法, high LET などが試みられてきたが、最近 electron affinic compound である misonidazole が注目され, radiosensitizer として諸外国では臨床でも使用され始めている。我々は、マウス頭蓋内移植腫瘍を用い, misonidazole の放射線増感効果を検討した。

C57 BL マウスの右前頭部に、203Glioma cell 5×10⁵ 個を移植し、頭蓋内腫瘍を作成した。移植率は100%であり、マウスは移植後、3週目に全例死亡する。このモデルを用い、腫瘍移植後6日目、及び10日目に misonidazole 20 mg を腹腔内投与し、その30～60分後に、⁶⁰Co 500～1500 rad を全脳に1回照射し、放射線増感効果を検討した。また腫瘍移植後、末期状態にあるマウスに misonidazole 20 mg を腹腔内投与し、30～60分後に ⁶⁰Co 1000～5000 rad を1回照射し、照射直後に頭蓋内腫瘍を摘出し、別の正常マウスの脳内へ移植し、腫瘍の移植率、腫瘍によるマウスの死亡率を検討する in vivo assay を行なった。6日目の照射では、misonidazole 投与後 1000 rad 照射した群でマウスの死に始める時期がわずかに遅延したが特に効果は認められなかった。腫瘍内で hypoxic cell の占める割合が大きいと思われる10日目の照射では、1000 rad 照射群で misonidazole の放射線増感効果を認め、1500 rad 単独照射群とほぼ同じ程度の延命効果があり、また、in

vivo assay でも 1000 rad 照射群で misonidazole の効果が認められた。今後、臨床上での効果を検討する予定である。

14) Ethylnitrosourea 誘発ラット神経膠腫内への ¹⁴C-ACNU のとりこみ

大阪大学 脳神経外科

山田 和雄, 生塩 之敬
早川 徹, 中川 秀光
加藤 天美, 最上平太郎

大阪労災病院 脳神経外科

狩野 光将

<目的>ニトロウレア系制癌剤 ACNU の ENU 誘発ラット神経膠腫内および近接脳組織内への取り込みを quantitative autoradiography を用いて検討した。

<方法>ENU (50 mg/kg) 投与後約1年のラットに、¹⁴C-ethylene ACNU (30μCi) を大腿静脈より投与し、1分、5分、30分後に脳を取り出し、autoradiography を作成した。autoradiography 上の濃度を標準アイソトープの濃度と比較定量することにより、脳組織および腫瘍内 ¹⁴C-ACNU 濃度を定量した。

<結果>静注1分および5分後の脳組織内 ACNU 濃度は、皮質や基底核など灰白質に高く、白質では低濃度を示した(図1、図2)。これに対して静注30分後には、灰白質、白質ともに ACNU 濃度は均等化する傾向を示した。灰白質、白質ともに ACNU 濃度は静注

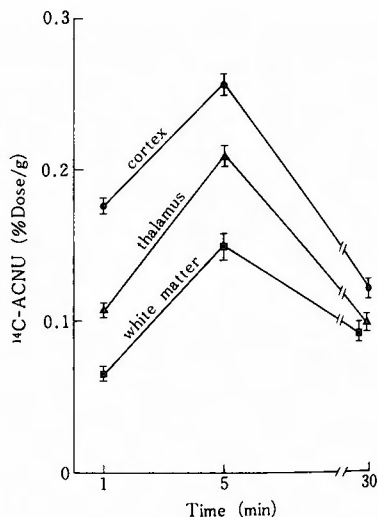


図1

表 1

Site	^{14}C -ACNU (% Dose/g)
medium tumor	
viable part	0.110 ± 0.011 (n = 6)
peripheral	0.070 ± 0.012 (n = 9)
small tumor	0.050 ± 0.014 (n = 7)
adjacent	
cortex	0.099 ± 0.020 (n = 4)
white matter	0.055 ± 0.013 (n = 4)
thalamus	0.113 ± 0.013 (n = 8)
normal	
cortex	0.176 ± 0.018 (n = 12)
white matter	0.065 ± 0.014 (n = 12)
thalamus	0.107 ± 0.016 (n = 12)

後5分でピークを示した。静注1分と5分後の腫瘍内ACNU濃度は、小腫瘍では周辺脳組織より低く、中等大の腫瘍では中心部で高く、周辺部で低いという傾向を示した(表1)。これら腫瘍内および腫瘍周辺脳組織へのACNUのとりこみのパターンは、局所血流量のパターンとはほぼ同じ傾向を示した。静注30分後の腫瘍内ACNU濃度は、血脳関門が保たれている部分ではすでに低下していたが、血脳関門が破壊されている部分では高い値を示した。周辺脳組織についても同じ傾向を示した。

<結論>ACNUの腫瘍内および周辺脳組織へのとりこみは局所血流量に比例して行われることが示唆された。これはACNUの脂溶性薬剤としての性質によるものと思われる。組織内へ取りこまれたACNUは血脳関門が保たれている場合には、また血流量に比例して血管内へもどって行くものと考えられる。これに対して血脳関門が破壊されている場合には、組織から血

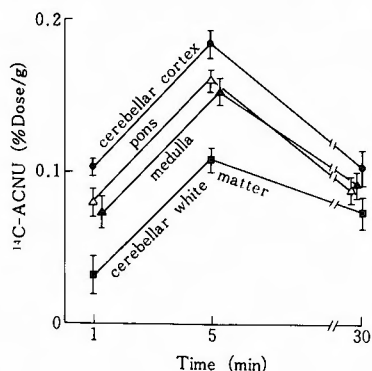


図 2

管内への移行に障害が起り、長時間組織内に留まるものと思われる。以上のように脂溶性薬剤でも脳腫瘍および脳組織内分布は均一でないことが示された。

15) MC 誘発マウス glioma の脳内移植 マウス脾リンパ球の腫瘍細胞障害に ついて

和歌山県立医大 脳神経外科
○坂谷 勝美, 駒井 則彦
大阪大学医学部 第二病理
宇多 弘次

Methylcholanthrene 誘発 glioma のマウスの脳内移植時における脾リンパ球の in vitro の direct cytotoxicity (DC) 及び抗体依存性細胞障害 (ADCC) について正常及び皮下移植マウスと比較検討を行なった。

材料及び方法: 標的細胞は C57BL/6J マウスの皮下継代移植腫瘍の初代培養10~14日の単層培養細胞DCについて効果細胞は約1mm³の腫瘍細胞を右前頭葉内移植後約10日後のマウス脾リンパ球。対照として皮下移植4週後マウス及び正常マウスの脾リンパ球。ADCCについては抗体として glioma 家兎血清及び移植マウス血清を使用し、効果細胞は正常マウス脾リンパ球及び正常人末梢リンパ球の T.B. subpopulation を使用した。Subpopulation は E-rosette 法及び Nylon wool column 法及び免疫吸着体法で行なった。尚細胞障害試験は ⁵¹Cr 標式法を使用し、計算法は Marie-

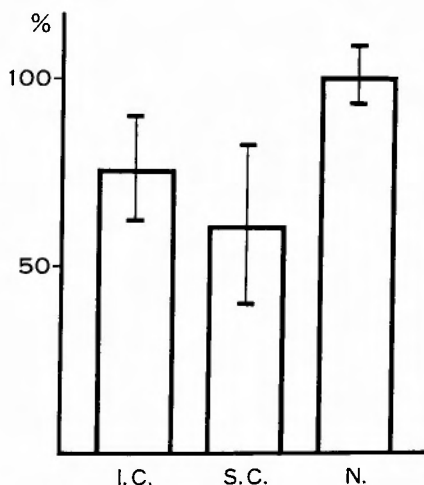


Fig. 1. Direct cytotoxicity of subcutaneous and intracerebral tumor-bearing mice and normal mice

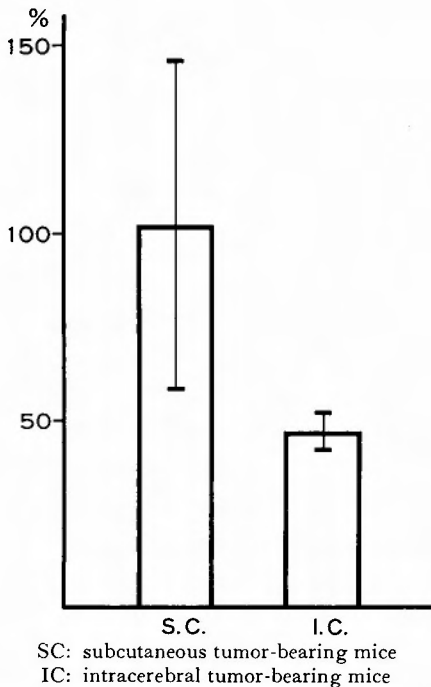


Fig. 2. ADCC of subcutaneous and intracerebral tumorbearing mice

Luise Lohmann-Matthes の方法に従った。

〈結果〉 DC については皮下移植末期動物は脳内移植より低く、ADCC では逆に皮下移植の方が脳内移植より高い傾向がみられた。又 T.B. subpopulation を使用した実験では同様の傾向はみられるが、その差は不明確となっていた(図1, 2)。

〈考察〉 DC について tumor-bearing mice は normal mice に比べて低下していたが、脳内移植マウスの方が低下が軽度であり、これは脳内移植では killer T cells の機能低下がより軽度であるためと考えられる。ADCC の結果は脳内移植マウスは皮下移植マウスに比べて抗体産生機能が低下しているためと考えられる。Medawar や Scheinberg 等の云う様に脳内の環境が B.B.B. 等のため免疫産生臓器を刺激する事が少ないためと考えられる。

最後に subpopulation にて実験群の差が不明確になるのは T.B. 分画がこの方法では不充分であると思われるが、今後の検討が待たれる。

16) 脳腫瘍内単核細胞浸潤の免疫学的意義について

京都府立医科大学 脳神経外科

上田 聖, 平川 公義

鈴木 憲三, 中川 喜雄

ヒト脳腫瘍内の perivascular lymphoreticular infiltration が宿主の抗腫瘍免疫能を反映する可能性を Ridly と Cavanagh (1971) が報告してより、近年注目を集めるようになり幾多の興味ある報告が、臨床例の検討よりみられるようになった。特に最近では組織学的にその所見の高度に認められる例の生存期間は、そうでないものより長いという報告もみられるようになった (Di Lorenzo 1977, Brooks 1978)。我々は実験脳腫瘍を用い、immuno-therapy によってそれらの病態を再現し、それらの所見の免疫学的意義を検討することを試みた。

実験脳腫瘍 EA285 は CDF ラットで MNU によって誘発され、in vitro で継代維持されている glioma 由来細胞である。この腫瘍細胞を syngeneic rat に脳内移植した後、4 群にわけ、以下のような処置を行なった。1 群: tumor cell/CFA, 2 群: white matter/CFA, 3 群: CFA のみ, 4 群: saline。その後経時的に担腫瘍動物の生存率、並びに組織学的検索を行なった。

腫瘍細胞/CFA で感作された群では対象群に比して生存曲線が延長したが、全例死亡し腫瘍の消失したものはみられなかった。組織学的に腫瘍周辺部の単核細胞浸潤度を指標に検索したところ、対象群ではそれらが全くないか極くわずかであったが、1 群では著明な浸潤のみられるものが多かった。即ち実験的にも immuno-therapy による腫瘍の発育抑制と腫瘍周辺の単核細胞の浸潤度は相関々係にあり、これらの細胞群は脳腫瘍発育抑制に関与するものと考えられる。

17) 実験的下垂体腫瘍における視床下部-下垂体系の形態学的研究 プロラクチン産生腫瘍に対するドーパミンの関与に注目して

京都府立医大 脳神経外科

藤本 正人, 吉野 英二

平川 公義

神戸大学 第3内科 千原 和夫

京都府立医大 第2解剖

井端 泰彦

〈目的〉 実験的にプロラクチン (PRL) 産生下垂体腫

瘍を作成し、下垂体前葉の形態学的変化ならびに前葉細胞の動態につき免疫組織化学法により検索すると共に、PRL 分泌抑制因子とされている視床下部弓状核 (ARC) および正中隆起 (ME) におけるドーパミン (DA) ニューロンの変化について蛍光組織化学法により観察を行い、腫瘍存在下の Hypothalamo-hypophysial axis の本態の一部を明らかにした。

＜方法＞Wistar 系ラット (150 gr・雌) に Ovahormon Depot (estradiol dipropionate) 500 γ を10日ごとに皮下注射し全量として 2mg, 4mg, 6mg, 投与を行い最終投与後20日で屠殺した。下垂体重量を測定し、PAP 法 (Sternberger, 1970) で PRL, GH, LH 産生細胞を観察し PRL 細胞については、その超微細構造の変化を観察した。一方、視床下部は、Falck-Hillarp 法により ARC と ME 外層における DA ニューロンの細胞体と終末分布につき観察を行った。又、RIA 法により血中 PRL 濃度の測定を行った。

＜結果＞Estrogen (E₂) 投与量の増加に伴い下垂体は重量を増し 6mg 投与の一例では 272mg を記録した。対照群 10~19mg. 血中 PRL 濃度は、下垂体重量にほぼ比例して上昇し上記の例では 9900 ng/ml に達していた。対照群 10~100 ng/ml. 重量 30mg 以上の下

垂体前葉の細胞構成は、ほとんどの細胞が免疫組織学的に PRL 陽性細胞であった。電子顕微鏡的に PRL 細胞は、粗面小胞体が極度に発達し分泌顆粒は乏しかった。視床下部は対照群と比較して DA 蛍光が ME 外層で減少し ARC においては強い緑色蛍光を有する DA 細胞の分布が密であった。

＜結論＞E₂ 誘発ラット下垂体腫瘍は、PRL 産生腫瘍であり、その PRL 細胞では、PRL の合成、放出が亢進していた。またその上位中枢である視床下部においては、DA が ME の終末部より下垂体門脈系へ盛んに放出され、ARC の DA ニューロンではその合成が高まっているものと推測できた。即ち tubero-infundibular dopamine system は PRL 産生下垂体腫瘍に抑制的に働いているものと考えられる。

18) 「悪性腫瘍患者にみられる脊髄の病理学的変化」

奈良県立医科大学

第1病理学教室教授

村田 吉郎